ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque cartouche de SAIZEN contient 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine *) ou 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine)

*hormone de croissance humaine recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant sur cellules de mammifère.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution claire à légèrement opalescente dont le pH se situe entre 5,6 et 6,6 et l'osmolalité entre 250-450 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SAIZEN est indiqué pour traiter :

Enfants et adolescents :

- le retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène, chez l'enfant.
- le retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique.
- le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC), chez l'enfant prépubère.
- le retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille des parents ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Adultes :

- Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants :
  - Déficit acquis pendant l'enfance :
    Les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débuter le traitement substitutif par SAIZEN.
  - Déficit acquis à l'âge adulte :
    Les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débuter le traitement substitutif par hormone de croissance.

4.2. Posologie et mode d'administration

SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable est destiné à un usage multidoses chez un patient donné.

Il est recommandé d'administrer SAIZEN au moment du coucher selon la posologie suivante :

Enfants et adolescents :

La posologie de SAIZEN doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la surface corporelle (m²) ou du poids corporel (kg).

- Retard de croissance lié à une sécrétion inadéquate d'hormone de croissance endogène :
  0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour ou 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
- Retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) :
  1,4 mg/m² de surface corporelle par jour ou 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.

Un traitement concomitant par des stéroïdes anabolisants non-androgéniques chez les patientes présentant un syndrome de Turner peut augmenter la réponse au traitement.

- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère :
  1,4 mg/m² de surface corporelle par jour, correspondant à environ 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
- Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :
  La dose quotidienne recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel (ou 1 mg/m²) administrés par voie sous-cutanée.

Le traitement doit être interrompu lorsque le patient a atteint une taille adulte satisfaisante ou lorsque les épiphyses sont soudées.

Pour un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, le traitement est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Il devra être interrompu lorsque la taille finale sera atteinte (vitesse de croissance < 2 cm/an) et, lorsqu'une confirmation s'avère nécessaire, si l'âge osseux est > 14 ans (filles) ou > 16 ans (garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Adultes :

- Déficit en hormone de croissance :

Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses faibles : 0,15 à 0,3 mg/jour par voie sous-cutanée. La dose doit être ensuite adaptée progressivement et contrôlée par les valeurs du taux du facteur de croissance (IGF-1). La dose d'entretien recommandée dépasse rarement 1,0 mg/jour. En général, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible. Chez les patients plus âgés ou en surcharge pondérale, des doses plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Pour l'administration de la solution injectable de SAIZEN, suivre les instructions de la notice et du manuel d'instructions fourni avec l'auto-injecteur choisi : auto-injecteurs cool.click (sans aiguille) ou easypod.

Les principaux utilisateurs auxquels easypod est destiné sont les enfants à partir de 7 ans et jusqu'à l'âge adulte. L'utilisation d'un dispositif par un enfant doit toujours s'effectuer sous la surveillance d'un adulte.

Pour les instructions de préparation, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées.

Tout signe témoin de tumeurs malignes actives. En présence d'un néoplasie intracrânien, son inactivité doit être avérée et tout traitement anti-tumoral doit être terminé avant d'instaurer le traitement.

Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à des situations similaires ne doivent pas être traités par somatropine.

Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement par somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement doit être réalisé et suivi par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance.

Les patients présentant une néoplasie intra- ou extracrânienne en période de rémission qui reçoivent un traitement par hormone de croissance devront être examinés attentivement et à intervalles réguliers par leur médecin.

Lorsque le déficit en hormone de croissance est secondaire à une tumeur intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de surveiller une progression ou une récidive du processus tumoral sous-jacent.

Syndrome de Prader-Willi

La somatotropine n'est pas indiquée dans le traitement à long terme des patients pédiatriques atteints d'un retard de croissance secondaire à un syndrome de Prader-Willi confirmé par test génétique, sauf s'ils présentent également un déficit en hormone de croissance. Des cas d'apnée du sommeil et de mort subite ont été rapportés après instauration d'un traitement par hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée.

Leucémie

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance sans facteurs de prédisposition.

Sensibilité à l'insuline

La somatropine pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints de diabète, il conviendra, si nécessaire, d'ajuster la dose d'insuline après l'instauration d'un traitement par un produit contenant de la somatropine. Les patients présentant un diabète ou une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par somatropine.

Une rétinopathie débutante stable ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement substitutif par somatropine. En cas de rétinopathie au stade préprolifératif et prolifératif, le traitement substitutif par somatropine doit être arrêté.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie infraclinique. Un suivi de la fonction thyroïdienne doit donc être effectué chez tous les patients. Chez les patients atteints d'hypopituitarisme, le traitement substitutif standard doit être étroitement contrôlé en cas d'administration d'un traitement par somatropine.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou récidivantes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est conseillé de pratiquer un examen du fond de l'œil à la recherche d'un œdème papillaire. En cas d'œdème papillaire confirmé, il faut envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne (ou pseudotumeur cérébrale) et, si cela est justifié, le traitement par SAIZEN devra être interrompu. A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne normalisée. Si le traitement par hormone de croissance est réinstauré, une surveillance particulière des signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Anticorps

Comme avec tous les autres médicaments contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients est susceptible de développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et ils n'ont pas d'effet sur le taux de croissance. Une recherche d'anticorps anti-somatropine doit être effectuée chez tous les patients qui ne répondent pas au traitement.

Une épiphysiolyse de la tête fémorale est souvent associée à des troubles endocriniens, tels qu'un déficit en hormone de croissance et une hypothyroïdie, ainsi qu'à des poussées de croissance. Chez les enfants traités par hormone de croissance, une épiphysiolyse de la tête fémorale peut être due soit à des troubles endocriniens sous-jacents, soit à une augmentation de la vitesse de croissance liée au traitement. Les poussées de croissance peuvent accroître le risque de troubles articulaires, la hanche étant particulièrement sollicitée lors de la poussée de croissance prépubertaire. Les médecins et les parents devront être alertés par la survenue, chez les enfants traités par SAIZEN, d'une claudication ou de douleurs à la hanche ou au genou.

Les patients présentant un retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique devront être examinés périodiquement afin de détecter toute progression d'ostéodystrophie rénale. Une épiphysiolyse ou une nécrose avasculaire de la tête fémorale peut être observée chez les enfants atteints d'ostéodystrophie rénale avancée, mais la relation avec le traitement par hormone de croissance n'a pas été établie. Une radiographie de la hanche doit être pratiquée avant d'initier le traitement.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée d'au moins 50 % par rapport à la normale avant de débuter le traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra avoir été suivie pendant un an préalablement à l'instauration du traitement. Un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (comprenant des contrôles de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et du statut nutritionnel pendant l'année précédant le traitement) devra avoir été établi et être maintenu pendant le traitement. Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes, médicales ou thérapeutiques, pouvant expliquer ce retard de croissance doivent être exclues avant de débuter le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant le début du traitement, puis tous les ans. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (par exemple, antécédents familiaux de diabète, obésité, indice de masse corporelle élevé, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être effectué. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne doit pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-1 avant la mise en route du traitement, puis deux fois par an. Si, à l'occasion de mesures répétées, les taux d'IGF-1 sont supérieurs à +2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-1/IGFBP-3 peut être pris en considération pour envisager un ajustement de la dose.

L'expérience de l'initiation d'un traitement chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel en période pré-pubertaire est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté. L'expérience chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentant un syndrome de Silver-Russell est limitée.

Une partie du gain de taille obtenu chez des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel traités par la somatropine peut être perdue si le traitement est interrompu avant que la taille finale ne soit atteinte.

Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance.

En cas d'œdème persistant ou de paresthésie sévère, la posologie doit être diminuée afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

Les sites d'injection doivent varier afin d'éviter une lipoatrophie.

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie de longue durée et elle doit être traitée comme telle, bien que l'expérience chez les patients âgés de plus de 60 ans et l'expérience d'un traitement à long terme soient limitées.

Chez tous les patients développant un état critique aigu, le bénéfice possible du traitement par somatropine doit être évalué au regard du risque potentiellement encouru.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants des médicaments contenant de la somatropine sur la croissance. Chez les patients atteints d'un déficit en hormone corticotrope (ACTH), la posologie du traitement substitutif par glucocorticoïdes doit être soigneusement adaptée afin d'éviter tout effet inhibiteur sur l'hormone de croissance.

Des données issues d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints de déficit en hormone de croissance suggèrent que l'administration de somatropine peut augmenter la clairance de substances connues pour être métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (ex. : stéroïdes sexuels, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être particulièrement augmentée, ce qui se traduit par une diminution de la concentration plasmatique de ces substances. L'importance clinique de cet effet n'est pas connue.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec des produits contenant de la somatropine n'ont pas montré d'augmentation du risque d'événements indésirables chez l'embryon ou chez le fœtus. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de la somatropine pendant la gestation chez l'animal (voir rubrique 5.3. Données de sécurité préclinique). Par conséquent, les produits contenant de la somatropine ne sont pas recommandés ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la somatropine chez des femmes durant l'allaitement. Il n'existe aucune donnée concernant le passage de la somatropine dans le lait maternel. C'est pourquoi la somatropine doit être administrée avec prudence chez la femme qui allaite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les médicaments contenant de la somatropine n'ont aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Jusqu'à 10 % des patients peuvent voir apparaître rougeurs et démangeaisons au site d'injection, particulièrement en cas d'administration par voie sous-cutanée.

Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance. Œdème, gonflement articulaire, arthralgie, myalgie et paresthésie peuvent être des manifestations cliniques de rétention hydrique. Cependant, ces symptômes ou signes cliniques sont généralement transitoires et dose-dépendants.

Les patients adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, diagnostiqué dès l'enfance, ont rapporté des effets indésirables moins fréquemment que ceux présentant un déficit en hormone de croissance acquis à l'âge adulte.

Certains patients peuvent développer des anticorps anti-somatropine ; l'importance clinique de ces anticorps est inconnue, bien qu'à ce jour ces anticorps aient une capacité de liaison réduite et n'aient pas été associés à une diminution de la croissance, excepté chez les patients présentant des délétions géniques. Dans de très rares cas, lorsque la petite taille est due à une délétion du complexe génique de l'hormone de croissance, le traitement par hormone de croissance peut induire le développement d'anticorps limitant la croissance.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance, sans facteurs de prédisposition.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête (isolés)	Hypertension intracrânienne idiopathique (hypertension intracrânienne bénigne), Syndrome du canal carpien		

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Epiphysiolyse de la tête fémorale (epiphysiolysis capitis femoris), ou nécrose avasculaire de la tête fémorale	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Chez l'adulte : rétention hydrique : œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie	Chez l'enfant : rétention hydrique : œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie		Résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de rares cas, à une hyperglycémie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection : lipoatrophie localisée, qui peut être évitée en variant les sites d'injection			

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Cependant, dépasser les doses recommandées peut entraîner des effets indésirables. Un surdosage peut provoquer une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. De plus, un surdosage de somatropine est susceptible de déclencher des manifestations de rétention hydrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'anté-hypophyse et analogues, code ATC : H01AC01

SAIZEN contient une hormone de croissance humaine recombinante obtenue par génie génétique à partir de cellules de mammifère.

Il s'agit d'un polypeptide formé de 191 acides aminés, dont la séquence en acides aminés, la composition, la carte peptidique, le point iso-électrique, le poids moléculaire, la structure isomérique et la bioactivité sont identiques à l'hormone de croissance hypophysaire humaine.

L'hormone de croissance est synthétisée à partir d'une lignée cellulaire murine, modifiée par addition du gène codant pour l'hormone de croissance hypophysaire.

SAIZEN est un agent anabolique et anticatabolique qui agit non seulement sur la croissance mais aussi sur la composition corporelle et le métabolisme. Il interagit avec des récepteurs spécifiques sur divers types de cellules, telles que les myocytes, les hépatocytes, les adipocytes, les lymphocytes et les cellules hématopoïétiques. Certains de ces effets sont transmis par une autre catégorie d'hormones, les somatomédines (IGF-1 et IGF-2).

En fonction de la posologie, l'administration de SAIZEN provoque un accroissement des taux d'IGF-1, IGFBP-3, acides gras non-estérifiés et glycérol, une diminution du taux de l'urée sanguine et des excrétions urinaires d'azote, de sodium et de potassium. La durée d'augmentation des taux d'hormone de croissance peut influencer l'amplitude des effets. Une saturation relative des effets de SAIZEN à fortes doses est probable. Ce n'est pas le cas pour la glycémie et l'excrétion urinaire du peptide-C, qui sont significativement élevées après de fortes doses (20 mg).

Au cours d’un essai clinique randomisé, le traitement d’enfants prépubères de petite taille nés petits pour l’âge gestationnel, à la dose de 0,067 mg/kg/jour pendant 3 ans, a conduit à un gain de taille moyen de +1,8 DS. Les enfants qui n’ont pas poursuivi le traitement après 3 ans ont perdu une partie du bénéfice thérapeutique ; toutefois, ces patients ont conservé un gain de taille significatif de +0,7 DS lorsqu’ils ont atteint leur taille finale (p < 0,01 par rapport à la taille initiale).

Les patients qui ont poursuivi le traitement après une période d’observation de durée variable, ont bénéficié d’un gain total de taille de +1,3 DS lorsqu’ils ont atteint leur taille finale (p = 0,001 par rapport à la taille initiale). (Dans ce 2ème groupe, la durée cumulative moyenne de traitement était de 6,1 ans). Dans ce groupe, le gain de taille à taille finale (+1,3 ± 1,1 DS) était significativement différent (p < 0,05) du gain de taille observé dans le 1er groupe (+0,7 ± 0,8 DS) traité pendant 3 ans en moyenne.

Un second essai clinique a évalué deux schémas posologiques distincts pendant 4 ans. Un groupe a été traité par 0,067 mg/kg/jour pendant 2 ans puis observé sans traitement pendant 2 ans. Le 2ème groupe a reçu 0,067 mg/kg/jour au cours des 1ère et 3ème années et n’a reçu aucun traitement au cours des 2ème et 4ème années. Quel que soit le schéma posologique, la dose cumulative administrée au cours de l’essai correspondait à 0,033 mg/kg/jour sur 4 ans. Au terme des 4 ans de l’essai, les deux groupes ont montré une accélération comparable de la croissance avec des gains de taille significatifs s’élevant respectivement à +1,55 DS (p < 0,0001) et +1,43 DS (p < 0,0001). Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de SAIZEN est linéaire jusqu’à une dose de 2,67 mg (8 UI). A des doses supérieures à 20 mg (60 UI), un certain degré de non-linéarité ne peut être écarté, bien que sans pertinence clinique.

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le volume de distribution à l’état d’équilibre est d’environ 7 l, la clairance totale est d’environ 15 l/h, tandis que la clairance rénale est négligeable et la demi-vie d’élimination du médicament est de 20 à 35 minutes.

Après injection unique de SAIZEN par voie SC ou IM, la demi-vie finale apparente est nettement plus longue, environ 2 à 4 heures, en raison d’une limitation de la vitesse d’absorption.

La biodisponibilité absolue pour les deux voies est comprise entre 70 et 90 %.

Les concentrations sériques maximales en hormone de croissance (GH) sont atteintes après approximativement 4 heures et les taux sériques retournent à la normale en 24 heures, ce qui indique qu’aucune accumulation d’hormone de croissance ne se produira au cours d’administrations répétées.

Les solutions injectables de SAIZEN (5,83 mg/ml et 8,00 mg/ml) administrées par voie sous-cutanée sont bioéquivalentes par rapport à la formulation lyophilisée à 8 mg.

5.3. Données de sécurité préclinique

La tolérance locale de la solution injectable de SAIZEN lorsqu’elle est injectée chez des animaux à une concentration de 8,00 mg/ml, pour un volume de 1 ml/site, s’est révélée bonne et adaptée à l’administration sous-cutanée.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme. Aucune étude conventionnelle de carcinogénicité n'a été réalisée. Cela est justifié, étant donné la nature protéique de la substance active et le résultat négatif des études de génotoxicité. Les effets potentiels de la r-hGH sur la croissance de tumeurs pré-existantes ont été évalués par le biais d'études *in vitro* et *in vivo*. Ces études ont montré que la r-hGH ne devrait pas provoquer, ni stimuler des tumeurs chez les patients. Les études toxicologiques de reproduction n’indiquent aucun effet indésirable sur la fertilité et la reproduction, malgré l’administration de doses suffisamment élevées pour induire des effets pharmacologiques sur la croissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose

Poloxamère 188

Phénol

Acide citrique (pour l’ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l’ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

La stabilité physique et chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 5 ± 3°C.

Sur le plan microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum à une température comprise entre 2°C et 8°C. Toutes les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Lorsqu'il contient une cartouche de SAIZEN, l'auto-injecteur easypod doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). En cas d'utilisation de l'auto-injecteur sans aiguille cool.click, seule la cartouche de SAIZEN doit être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le contenant est une cartouche en verre incolore de type I, fermée par un bouchon piston en bromobutyle et une capsule sertie en aluminium, munie d'une protection simple en bromobutyle. SAIZEN 8 mg/ml solution injectable est disponible dans les présentations suivantes :

- Boîte de 1 cartouche contenant 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine)
- Boîte de 5 cartouches contenant chacune 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine)
- Boîte de 1 cartouche contenant 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine)
- Boîte de 5 cartouches contenant chacune 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La cartouche contenant la solution de SAIZEN 8 mg/ml ne doit être utilisée qu'avec les auto-injecteurs cool.click (sans aiguille) ou easypod.

Pour la conservation de l'auto-injecteur contenant une cartouche, voir rubrique 6.4.

La solution injectable doit être claire à légèrement opalescente, sans particule ni signe visible de détérioration. Si celle-ci contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MERCK SANTE
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 415 576-8 ou 34009 415 576 8 2 : Boîte de 1 cartouche contenant 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine).
- 415 577-4 ou 34009 415 577 4 3 : Boîte de 1 cartouche contenant 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

BOITE DE 1 OU 5 CARTOUCHE(S)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable

Somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

1 ml contient 8 mg de somatropine.

<Chaque cartouche multidoses contient 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine).>

<Chaque cartouche multidoses contient 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine).>

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : saccharose, poloxamère 188, phénol, acide citrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

<1 cartouche de 1,50 ml (contenant 12 mg de somatropine)>

<5 cartouches de 1,50 ml (contenant 12 mg de somatropine)>

<1 cartouche de 2,50 ml (contenant 20 mg de somatropine)>

<5 cartouches de 2,50 ml (contenant 20 mg de somatropine)>

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

A utiliser dans les 28 jours après la première injection.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), dans l’emballage extérieur d’origine, à l’abri de la lumière.

Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D’ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S’IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

MERCK SANTE
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

Exploitant

MERCK SERONO
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

Fabricant

Sans objet

12. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

15. INDICATIONS D’UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la règlementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L’EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L’ABSENCE D’EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

Sans objet

Exploitant

Sans objet

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet

4. NUMERO DE LOT

Sans objet

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

ETIQUETTE DE LA CARTOUCHE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable

Somatropine

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

<Cartouche de 12 mg>

<Cartouche de 20 mg>

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

SAIZEN 8mg/ml, solution injectable

Somatropine

Encadré

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

SAIZEN est une hormone de croissance dont l'action principale est de stimuler la croissance chez les enfants et les adolescents et de traiter les adultes présentant un déficit en hormone de croissance.

L'hormone de croissance (somatropine) contenue dans SAIZEN est une hormone de croissance quasiment identique à l'hormone de croissance sécrétée naturellement chez l'homme, sauf qu'elle est fabriquée en dehors de l'organisme selon un procédé appelé « technique de l'ADN recombinant » (génie génétique).

SAIZEN est utilisé :

Chez les enfants et les adolescents :

- dans le traitement des enfants de petite taille n'ayant pas grandi car leur organisme ne produit pas ou peu d'hormone de croissance,
- dans le traitement des filles n'ayant pas grandi à cause d'une dysgénésie gonadique (également appelée syndrome de Turner) confirmée par un test sur les chromosomes,
- dans le traitement des enfants prépubères n'ayant pas grandi à cause d'une insuffisance rénale chronique, maladie dans laquelle les reins sont endommagés,
- dans le traitement des problèmes de croissance chez les enfants qui sont nés petits et qui n'ont pas atteint leur taille normale à l'âge de 4 ans ou plus.

Chez les adultes :

- dans le traitement des adultes présentant un manque prononcé en hormone de croissance (déficit en hormone de croissance).

Ce traitement est prescrit chez les adultes présentant un déficit sévère en hormone de croissance qui a été diagnostiqué par un test.

Votre médecin ou votre pharmacien vous expliquera pourquoi ce médicament vous a été prescrit à vous ou à votre enfant.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable

- Si vous (ou votre enfant) êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans SAIZEN.
- Si vous avez été informé que les os de votre enfant ont arrêté de grandir et qu'il (elle) a par conséquent atteint sa taille définitive.
- Si vous (ou votre enfant) êtes ou avez été traité pour une tumeur et en particulier pour une tumeur au cerveau.
- Si vous (ou votre enfant) présentez un état critique aigu, souffrez de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à des situations similaires.

Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement par SAIZEN devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable :

- Le traitement par SAIZEN doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de patients ayant un déficit en hormone de croissance.
- Peu après l'injection de SAIZEN, vous (ou votre enfant) pouvez ressentir des sensations de faiblesse ou d'étourdissement du fait du faible taux de sucre dans votre sang. Ces sensations disparaîtront rapidement. Votre taux sanguin de sucre (ou celui de votre enfant) peut alors s'élever au-dessus de la normale dans un délai de 2 à 4 heures après l'administration. Le traitement par hormone de croissance étant susceptible de modifier la façon dont votre organisme utilise le sucre, votre taux sanguin de sucre (ou celui de votre enfant) devra être régulièrement contrôlé par votre médecin. La somatropine peut augmenter votre taux sanguin de sucre (ou celui de votre enfant).
- Si vous (ou votre enfant) souffrez de diabète ou si un membre de votre famille est diabétique, votre médecin surveillera attentivement votre taux sanguin de sucre et pourra être amené à modifier le traitement que vous prenez pour votre diabète pendant la période de traitement concomitant par SAIZEN.
- Des visites régulières de contrôle chez un ophtalmologiste pourront être nécessaires.
- SAIZEN peut perturber le fonctionnement de votre glande thyroïde. Votre médecin pourra être amené à contrôler votre taux sanguin d'hormones thyroïdiennes et à prescrire une autre hormone si vous (ou votre enfant) présentez un déficit en hormones thyroïdiennes.
- SAIZEN peut provoquer une rétention hydrique chez les patients adultes. Cela se manifeste par un gonflement et une douleur au niveau des articulations ou des muscles. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin qui pourra être amené à ajuster votre dose de SAIZEN.
- Si vous (ou votre enfant) avez eu dans le passé une maladie affectant le cerveau, comme par exemple une tumeur, votre médecin pratiquera régulièrement un examen pour vérifier l'absence de récidive de la maladie. Notez toutefois qu'aucune donnée ne permet d'affirmer que l'utilisation de SAIZEN augmente le risque de récidive.
- En utilisant SAIZEN, certains patients peuvent développer un gonflement du cerveau. Si vous (ou votre enfant) souffrez de maux de tête violents ou fréquents, de problèmes visuels, de nausées ou de vomissements ou, prenez immédiatement contact avec votre médecin. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement par hormone de croissance pour le reprendre éventuellement à une date ultérieure. Si les symptômes de gonflement du cerveau réapparaissent, le traitement par SAIZEN devra être arrêté.
- Lorsque le médicament est injecté au même endroit à chaque fois et pendant une longue période, il peut causer des dommages au site d'injection. C'est pourquoi il est important de changer systématiquement de site d'injection. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous indiquer les différentes parties du corps où les injections sont réalisables (voir COMMENT UTILISER SAIZEN ?).

- Certains enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance ont développé une leucémie (augmentation du nombre de globules blancs), qu'ils aient ou non été traités par hormone de croissance. Toutefois, il n'est pas prouvé que le nombre de nouveaux cas de leucémie soit plus élevé chez les personnes traitées par hormone de croissance, sans facteurs de prédisposition. Aucun lien de cause à effet n'a été établi avec le traitement par hormone de croissance.
- Des problèmes de hanche peuvent se produire plus fréquemment chez les enfants atteints de problèmes hormonaux ou rénaux. Si votre enfant présente une insuffisance rénale chronique, maladie dans laquelle les reins sont endommagés, il devra être examiné régulièrement afin de détecter tout signe de maladie osseuse. L'influence du traitement par hormone de croissance sur la maladie osseuse chez des enfants présentant des troubles hormonaux ou rénaux n'a pas été établie. Une radiographie de la hanche doit être effectuée avant de débuter le traitement. En cas de plainte de douleurs à la hanche ou au genou, ou si votre enfant boîte alors qu'il est traité par SAIZEN, avertissez votre médecin.
- Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement par SAIZEN sera suspendu en cas de transplantation rénale.
- SAIZEN n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des enfants/adolescents atteints d'un retard de croissance secondaire à un syndrome de Prader-Willi confirmé par test génétique, sauf s'ils présentent également un déficit en hormone de croissance. Des cas d'apnée du sommeil et de mort subite ont été rapportés après instauration d'un traitement par hormone de croissance chez des enfants/adolescents atteints du syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée.
- L'hormone de croissance devra généralement être évitée chez les personnes gravement malades.
- Si vous ne répondez pas au traitement par SAIZEN, vous avez peut-être développé des anticorps dirigés contre l'hormone de croissance. Votre médecin effectuera les examens appropriés afin de déterminer si c'est votre cas.
- Si vous êtes âgé(e) de plus de 60 ans ou si vous utilisez SAIZEN depuis longtemps, vous devrez être examiné(e) plus fréquemment par votre médecin. L'expérience concernant le traitement des personnes âgées de plus de 60 ans et le traitement à long terme par SAIZEN étant limitée, une attention plus particulière est nécessaire.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Il n'y a généralement pas de risque à prendre d'autres médicaments. Cependant, si vous (ou votre enfant) prenez des corticoïdes, il est important d'en informer votre médecin ou votre pharmacien. Ces médicaments peuvent interférer avec SAIZEN, c'est pourquoi votre médecin pourra être amené à ajuster la dose de ces médicaments ou celle de SAIZEN. Les corticoïdes sont notamment utilisés pour traiter diverses maladies comme l'asthme, les allergies, le rejet de greffe de rein et la polyarthrite rhumatoïde.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Les études cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de prouver la sécurité du traitement par hormone de croissance chez la femme enceinte et allaitante. SAIZEN doit être stoppé en cas de survenue d'une grossesse.

Si vous pensez être enceinte, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant d'utiliser SAIZEN.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Les effets de SAIZEN sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les médicaments contenant de la somatropine n'ont pas d'influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable ?

Instructions pour un bon usage

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Il est recommandé d'administrer SAIZEN au moment du coucher.

Votre médecin déterminera la dose et la fréquence d'administration de SAIZEN en fonction de votre poids corporel ou de votre surface corporelle (ou de ceux de votre enfant).

Enfants et adolescents :

- Petite taille liée à une absence ou à des taux insuffisants d'hormone de croissance naturelle :
  - 0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle ou 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel, administrés chaque jour par voie sous-cutanée (sous la peau).
- Retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) :
  - 1,4 mg/m² de surface corporelle ou 0,045-0,050 mg/kg de poids corporel, administrés chaque jour par voie sous-cutanée (sous la peau).

Si votre fille est traitée pour un syndrome de Turner et qu'elle prend également des stéroïdes anabolisants non-androgéniques, la réponse au traitement par SAIZEN peut être accrue. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez un doute sur ces substances.

- Retard de croissance chez les enfants prépubères du fait d'une insuffisance rénale chronique, maladie dans laquelle les reins sont endommagés :
  - 1,4 mg/m² de surface corporelle, équivalant à environ 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel, administrés chaque jour par voie sous-cutanée (sous la peau).
- Problèmes de croissance chez les enfants nés petits :
  - 1 mg/m² de surface corporelle, équivalant à environ 0,035 mg/kg de poids corporel, administrés chaque jour par voie sous-cutanée (sous la peau).

Adultes :

- Déficit en hormone de croissance :
  Pour commencer, des doses faibles de l'ordre de 0,15 à 0,30 mg administrées chaque jour par voie sous-cutanée (sous la peau) sont recommandées. Puis votre médecin ajustera la dose par paliers. La dose d'entretien d'hormone de croissance dépasse rarement 1,0 mg/jour. En général, il convient d'administrer la dose la plus faible possible en fonction du seuil d'efficacité observé chez vous. Chez les patients âgés ou en surcharge pondérale, l'utilisation d'une dose plus faible peut s'avérer nécessaire.

Mode et voie d'administration

Votre médecin déterminera la dose et la fréquence d'administration de SAIZEN en fonction de votre taille ou de votre poids corporel (ou de ceux de votre enfant). Généralement, SAIZEN doit être administré chaque jour par injection sous-cutanée (sous la peau).

Informations importantes

Pour l'administration de SAIZEN, lisez attentivement les instructions suivantes.

Lorsque le médicament est injecté au même endroit à chaque fois et pendant une longue période, il peut causer des lésions. C'est pourquoi il est important de changer systématiquement de site d'injection. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous indiquer les différentes parties du corps où les injections sont réalisables. N'injectez pas dans les zones où vous sentez des bosses, des nœuds durs, des creux ou dans des zones douloureuses; parlez à votre médecin ou à votre pharmacien de toute anomalie. Nettoyez la peau au site d'injection à l'eau et au savon.

La cartouche contenant la solution de SAIZEN est prête à l'emploi avec les auto-injecteurs cool.click (sans aiguille) ou easypod.

Placez tous les accessoires nécessaires à l'injection de la solution sur une surface propre et lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

La solution doit être claire à légèrement opalescente, sans particules ni signe visible de détérioration. Si la solution contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

<u>Comment réaliser votre auto-injection quotidienne de SAIZEN</u>

Concernant l'insertion de la cartouche dans l'auto-injecteur sans aiguille cool.click ou l'auto-injecteur easypod et l'injection de la solution de SAIZEN, reportez-vous au manuel d'instructions fourni avec chaque auto-injecteur. Les principaux utilisateurs auxquels easypod est destiné sont les enfants à partir de 7 ans et jusqu'à l'âge adulte. L'utilisation des dispositifs d'injection par les enfants doit toujours s'effectuer sous la surveillance d'un adulte.

<u>Fréquence d'administration</u>

Il est recommandé d'administrer SAIZEN au moment du coucher.

<u>Durée du traitement</u>

Votre enfant devra interrompre le traitement lorsqu'il aura atteint une taille adulte satisfaisante ou si ses os ne peuvent plus grandir, ce qui sera laissé à l'appréciation du médecin.

Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, SAIZEN devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez utilisé plus de SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable que vous n'auriez dû :

Si vous avez injecté plus de SAIZEN que vous n'auriez dû, vous devez en informer votre médecin car il peut alors être nécessaire de modifier légèrement la posologie pour compenser. Un surdosage peut conduire à des perturbations du taux sanguin de sucre pouvant provoquer une faiblesse ou des étourdissements. Si cela se produit, contactez votre médecin dès que possible.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez d'utiliser SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable :

Si vous oubliez une injection, informez-en votre médecin car il peut être nécessaire de modifier légèrement la posologie pour compenser cet oubli.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez d'utiliser SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable :

N'arrêtez pas d'utiliser SAIZEN sans en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous avez des maux de tête violents et fréquents, associés à des nausées, des vomissements ou des problèmes visuels. Ce sont les symptômes d'un effet indésirable appelé hypertension intracrânienne bénigne, qui est peu fréquent.

Les effets indésirables peuvent survenir à des fréquences différentes, définies de la façon suivante :

- fréquent : qui survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 100,
- peu fréquent : qui survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 1000,
- rare : qui survient chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000,
- très rare : qui survient chez moins de 1 utilisateur sur 10 000,
- fréquence indéterminée : les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence.

Effets indésirables fréquents :

- Rougeurs ou démangeaisons au site d'injection. Si cela s'avère gênant, parlez-en à votre médecin.
- Œdème (gonflement), douleurs musculaires, douleurs et troubles articulaires chez les adultes. Ces effets indésirables se manifestent généralement en début de traitement et de façon passagère.
- Maux de tête (isolés).

Effets indésirables peu fréquents :

- Syndrome du canal carpien qui est caractérisé par une sensation de piqûre permanente, de brûlure, une douleur et/ou un engourdissement de la main.
- Œdème (gonflement), douleurs musculaires, douleurs et troubles articulaires chez les enfants. Ces effets indésirables se manifestent généralement en début de traitement et de façon passagère.

Effets indésirables très rares :

- Epiphysiolyse de la tête fémorale (un problème de hanche qui apparaît lorsque l'extrémité en croissance de l'os de la cuisse sort de l'articulation de la hanche) et nécrose avasculaire de la tête du fémur. Si votre enfant boîte ou présente une douleur à la hanche ou au genou inexpliquée, contactez votre médecin ou votre pharmacien.
- Un traitement par hormone de croissance peut entraîner la diminution des taux d'hormones thyroïdiennes. Votre médecin peut recommander des dosages thyroïdiens et prescrire le traitement approprié, si nécessaire.

Un traitement par hormone de croissance peut provoquer chez vous (ou votre enfant) une augmentation du taux sanguin de sucre.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par de la somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que le nombre de nouveaux cas de leucémie soit plus élevé chez les personnes traitées par hormone de croissance, sans facteurs de prédisposition.

Dans de très rares cas, le patient peut développer des anticorps (un type de protéine qui contribue à la défense de l'organisme) anti-somatropine. Ils ne sont généralement associés à aucun effet indésirable et n'ont généralement pas d'effet sur la croissance.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser SAIZEN après la date d'expiration mentionnée sur l'étiquette de la cartouche après la mention « EXP ». Cette date fait référence au dernier jour du mois. A utiliser dans les 28 jours après la première injection.

Conditions de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

En cas d'utilisation de l'auto-injecteur easypod, la cartouche doit être laissée à l'intérieur du dispositif et ce dernier doit être conservé au réfrigérateur. En cas d'utilisation de l'auto-injecteur sans aiguille cool.click, seule la cartouche de SAIZEN doit être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable ?

La substance active est :

la somatropine (hormone de croissance humaine recombinante) 12 mg ou 20 mg.

Les autres composants sont :

le saccharose, le poloxamère 188, le phénol, l'acide citrique (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que SAIZEN 8 mg/ml, solution injectable et contenu de l'emballage extérieur ?

SAIZEN 8 mg/ml se présente sous la forme d'une solution injectable en cartouche pré remplie (verre de type I), munie d'un bouchon piston (caoutchouc) et d'une capsule sertie (aluminium et caoutchouc). Conditionnements de 1 et 5 cartouches contenant 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine) ou 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

MERCK SANTE
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

Exploitant

MERCK SERONO
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

Fabricant

MERCK SERONO S.P.A.
VIA DELLE MAGNOLIE 15
ZONA INDUSTRIALE
70026 MODUGNO
ITALIE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la règlementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.